

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937

THÈSE

N° 4

607

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean BIGEARD

Né à Lagny (Seine-et-Marne), le 24 juin 1911.

DESTRUCTION LEUCOCYTAIRE AIGUË

PHÉNOMÈNE FONDAMENTAL DE LA

CRISE NITRITOÏDE

POST-ARSÉNOBENZOLIQUE

Président : Monsieur le Professeur GOUGEROT

IMPRIMERIE DE LAGNY

(SEINE-ET-MARNE)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937

THÈSE

N° 4

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean BIGEARD

Né à Lagny (Seine-et-Marne), le 24 juin 1911.

DESTRUCTION LEUCOCYTAIRE AIGUË

PHÉNOMÈNE FONDAMENTAL DE LA
CRISE NITRITOÏDE
POST-ARSÉNOBENZOLIQUE

Président : Monsieur le Professeur GOUGEROT

IMPRIMERIE DE LAGNY
(SEINE-ET-MARNE)

DOYEN. . . M. ROUSSY.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie.	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale.	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale.	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique.	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laringologique.	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.



Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie.	LAUBRY.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE . . .	Pathologie chirurgicale.
BARIÉTY . . .	Pathologie médicale.
BÉNARD Henri.	Pathologie médicale.
BERNARD Et. .	Pathologie médicale.
BESANÇON J. .	Hydrologie.
BOULIN . . .	Pathologie médicale.
BULLIARD . . .	Histologie.
CATHALA . . .	Pathologie médicale.
CHEVALLIER . .	Pathologie médicale.
COSTE	Pathologie médicale.
DOGNON . . .	Physique.
FEY	Urologie.
FUNCK	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD . . .	Parasitologie.
GASTINEL . . .	Bactériologie.
De GAUDART d'ALLAINES.	Pathologie chirurgicale.
GAYET	Physiologie.
DE GENNES . .	Pathologie médicale.
GIROUD	Histologie
HAGUENAU . .	Pathologie médicale.
HALPHEN . . .	Oto-rhino-laryngologie.
HAZARD	Pharmacologie.
HUGUENIN . . .	Anatomie pathologique.
JOANNON . . .	Hygiène.
LACOMME . . .	Obstétrique.
LANTUÉJOUL . .	Obstétrique.

MM.

LAROCHE Guy.	Pathologie médicale.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
M ^{me} J. LÉVY . . .	Pharmacologie.
LÉVY-VALENSI.	Neurologie et Psychiatrie.
MÉNÉGAUX . . .	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET . . .	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET . .	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
OBERLING . . .	Anatomie pathologique.
PETIT-DUTAILLIS.	Pathologie chirurgicale.
PIÉDELIEVRE . .	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RENARD	Ophthalmologie.
RICHET	Physiologie.
SANNIÉ	Chimie biologique.
SÈNEQUE	Pathologie chirurgicale.
TROISIER	Pathologie expérimentale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE . . .	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET . . .	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT.	Physiologie.
GUENIOT . . .	Obstétrique.
LARDENNOIS . .	Pathologie chirurgicale.

MM.

LEROUX	Anatomie pathologique.
NEVEU-LEMAIRE.	Parasitologie.
PHILIBERT . . .	Bactériologie.
VAUDESCAL . .	Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE. . .	Clinique médicale.	BASSET.	Clinique chirurgicale.
AUBERTIN.		BROcq.	
BRULÉ.		CADENAT. . . .	
CHABROL.		GATELLIER. . . .	
CHIRAY.		HEITZ-BOYER. . .	
DONZELOT.		MOURE.	
DUVOIR.		QUENU.	
LIAN.		SCHWART.	
PASTEUR-VALÉRY- RADOT.		VELTER.	
SÉZARY.			

MM.	
ECALLE.	Clinique obstétricale.
LE LORIER.	
LÉVY-SOLAL. . . .	
METZGER.	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique.
LEDoux-LEBART.	Radiologie clinique.
PHILIBERT, agrégé	Microbiologie.
RUPPE.	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ.	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A qui je dois tout.

Bien faible témoignage de ma vive reconnaissance.

A MES GRAND'MÈRES

Gage de ma sincère affection.

A MA FEMME

En témoignage de ma profonde affection.

AUX MIENS ET A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

**A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR GOUGEROT**

**Médecin de l'Hôpital Saint-Louis.
Professeur à la Clinique des Maladies cutanées et syphilitiques.
Officier de la Légion d'honneur.**

*Qui nous a fait le très grand honneur
de bien vouloir accepter la présidence de
cette thèse.*

*Hommage de notre profonde et respec-
tueuse reconnaissance.*

A NOTRE MAITRE
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ PAUL CHEVALLIER

Médecin de l'Hôpital Cochin.
Chevalier de la Légion d'honneur.

*Qui nous a inspiré le sujet de cette
thèse et nous a aidé de ses bienveillants
conseils.*

*Nous lui exprimons respectueusement
toute notre gratitude.*

INTRODUCTION

Parmi les accidents les plus dramatiques de l'arséno-benzolthérapie, la crise nitritoïde occupe la première place. Attribuée généralement à un réflexe nerveux, cette crise s'accompagne dès son début, comme l'a montré M. Paul Chevallier, de phénomènes de destruction cellulaire aiguë.

C'est à ce point capital que nous consacrons cette thèse inaugurale.

HISTORIQUE

C'est en 1911, que M. Milian, dans une note à la Société française de dermatologie et de syphiligraphie, fit mention pour la première fois de la crise nitritoïde, sans la nommer.

Il s'exprime ainsi :

« Les réactions thermiques tardives, survenant une à trois heures après l'injection d'arsénobenzol, doivent être distinguées des phénomènes immédiats dus à l'introduction de l'arsenic : rougeur de la face, gonflement des lèvres, battements de cœur, fourmillements des mains, etc... dont l'ensemble reproduit assez bien le tableau du sujet qui vient de respirer du nitrite d'amyle. »

En 1911, M. Milian¹ crée le nom de « Crise nitritoïde », voici ses propres paroles :

« — C'est la même impression, mais en plus niteuse, que quand j'ai respiré une ampoule de nitrite d'amyle, — nous disait un malade.

« Nulle comparaison ne saurait être meilleure, objectivement, ni subjectivement. C'est pourquoi nous avons donné à cet accident le nom de crise nitritoïde. »

1. Annales des maladies vénériennes (janvier 1911).

DESCRIPTION ANALYTIQUE DE LA CRISE NITRITOÏDE

CRISE NITRITOÏDE HABITUELLE, A FORME CONGESTIVE

En voici les principaux signes cliniques.

Début : Si l'injection d'arsénobenzol a été poussée rapidement, la crise éclate, grave d'emblée, à peine l'aiguille est-elle retirée de la veine ou laissant tout au plus un intervalle libre de quelques secondes à une minute.

Si l'injection est faite lentement, la crise a lieu pendant l'injection, précédée parfois d'une phase prodromique qui n'échappe pas à un opérateur averti et permet, le plus souvent, en retirant immédiatement l'aiguille, de conjurer des accidents dramatiques.

Prodrômes : Une inquiétude, un malaise, envahissent le malade ; son visage rougit légèrement, son cœur se met à battre, le pouls résonne dans ses oreilles ; ou au contraire, on voit subitement le malade pâlir, il se plaint d'une sensation de barre épigastrique, il présente des nausées, des vertiges.

Tels sont les signes d'alarme. Mais cette phase prodromique est inconstante et généralement, c'est d'emblée qu'éclate la crise nitritoïde.

CRISE NITRITOÏDE

La face est congestionnée, rouge, violacée, vultueuse ; on voit apparaître un œdème impressionnant, les paupières sont gonflées, les yeux larmoyants, injectés de sang ; les lèvres tendues, luisantes, tuméfiées ; la langue est grosse, emplissant la bouche, un peu de mousse écume aux lèvres.

Le sujet est oppressé, angoissé, immobilisé dans le décubitus, il étouffe, il a la sensation d'une mort imminente.

Au bout de quelques minutes, la face pâlit, le faciès se grippe, le nez s'effile, l'œdème disparaît progressivement.

Appareil respiratoire : La respiration est de plus en plus gênée et assez rapidement s'installe une dyspnée modérée, due probablement à des phénomènes d'œdème laryngé.

Appareil digestif : Déjà à la phase prodromique, nous avons noté la fréquence des nausées. En pleine crise, surviennent des vomissements très pénibles, déclanchés par une sensation de gonflement et de chatouillement de l'épiglotte, vomissements alimentaires (si le malade n'était pas à jeun malgré les prescriptions de son médecin), ou muqueux, ou même parfois sanglants.

On note quelquefois, à la fin de la crise, une émission de selles diarrhéiques, liquides, abondantes.

La pression artérielle est très abaissée.

M. P. Chevallier a montré que si l'on prend la tension *immédiatement* au début de la crise, on trouve une poussée hypertensive fugace. Pour le constater, il faut disposer d'un Pachon tout monté et à portée de la main, afin de ne pas perdre même une demi-minute.

Le pouls est instable.

Durant les premières minutes, il est généralement mou, petit, dépressible, extrêmement rapide à 100, 120.

Puis il se ralentit peu à peu, faiblit, tombe à 80, 60 ; il peut devenir imperceptible ; dans certains cas qui ne sont pas exceptionnels, le pouls, pendant tout le temps du subcoma, a son rythme régulier mais très lent, tombant parfois à 30, au point que l'on a le syndrome du rythme ventriculaire autonome par dissociation auriculo-ventriculaire.

La température s'élève aux environs de 39°.

L'état général est très touché : céphalée, asthénie très intense et souvent algies musculaires très pénibles.

Durée de la crise :

Tous ces phénomènes se déroulent simultanément et atteignent leur maximum en un quart d'heure environ ; puis progressivement on assiste à leur régression :

La face se décongestionne, l'œdème des lèvres et des paupières disparaît, la respiration reprend peu à peu son rythme normal ; en même temps que cessent vomissements et nausées, le pouls se régularise, en reprenant de la force.

Terminaison : En une demi-heure en moyenne, tout est rentré dans l'ordre, le malade garde une sensation de lassitude générale, il est pâli, fatigué, encore sous le choc des accidents qu'il vient de subir ; mais il peut se lever, il est hors de danger.

FORMES CLINIQUES

Tous les degrés peuvent s'observer : depuis

le petit malaise, qui fait cesser immédiatement l'injection, jusqu'à

la crise grave, dramatique, que nous venons de décrire.

D'autre part, suivant la prédominance de tel ou tel symptôme, on a décrit :

Des formes hémorragiques avec hématomèses abondantes, crises de sialorrhée sanglante, éruptions purpuriques ultérieures ;

Des crises asthmatiformes, où la dyspnée, très marquée, estompe les autres symptômes ;

Des crises localisées, exceptionnelles.

Enfin, M. Milian a décrit :

La forme syncopale d'emblée, avec pâleur du visage et effilement des traits et

La crise nitritoïde blanche, avec visage bouffi, mais pâle ; il y a exudation sérieuse mais sans vaso-dilatation congestive, sans doute à cause de l'importance de la défaillance cardiaque. C'est le faciès si impressionnant des « shockés » de guerre.

CONDITIONS PATHOGÉNIQUES DE LA CRISE NITRITOÏDE

Il existe un certain nombre de faits indiscutables qui jouent un rôle certain dans la pathogénie de la crise nitritoïde.

Tout d'abord :

Influence du produit :

1° Autrefois, le 606, dichlorhydrate de dioxydiamidoarsénobenzol, sel *acide*, était un grand générateur de crises nitritoïdes. Vaso-dilatateur extrêmement violent, il provoquait presque constamment, pendant l'injection, des crises congestives et fréquemment des crises nitritoïdes intenses.

C'est pour cette raison qu'on a abandonné ce produit à l'heure actuelle, et aussi parce que son application était difficile, la technique des injections étant longue et très délicate.

2° Au 606 succéda le *sel sodique*, c'est-à-dire le sel acide précédent, traité et neutralisé par la soude. Son injection n'est pas suivie de réactions vaso-dilatatrices aussi intenses et si l'on estime à 80 % le nombre de crises nitritoïdes dues au 606, on peut dire que le sel sodique en provoque seulement 10 %.

Mais, il suffit d'une neutralisation imparfaite du produit pour voir les accidents augmenter immédiatement de fréquence.

On retiendra donc le rôle capital du facteur acidité du sel.

3° De nos jours et depuis 1914, époque à laquelle il fut découvert par Ehrlich, on emploie presque exclusivement le novarsénobenzol (néosalvarsan d'Ehrlich).

Avec ce produit, qui est absolument neutre, les crises nitritoïdes sont devenues beaucoup plus rares.

Influence du dissolvant du produit :

Le dissolvant acide du 606.

Le vieux 606 était dissout dans une quantité importante d'acide. On neutralisait ensuite la solution en ajoutant des doses progressives de soude.

C'était un procédé fort long et on n'était jamais certain d'une neutralisation parfaite.

Connaissant l'importance du facteur acidité, on comprend le danger d'une telle préparation, et la raison des accidents qui accompagnaient trop souvent l'injection du 606.

Les dissolvants actuels.

A chaque ampoulé de novarsénobenzol correspond une ampoule de solvant : 10 cc d'eau bidistillée, pure ou additionnée d'une trace d'hyposulfite de soude.

Influence de la vitesse d'injection :

Chez certains sujets, très sensibles, les accidents s'observent dans les premières secondes qui suivent l'injection des un ou deux premiers centimètres cubes.

Si l'injection a été poussée trop rapidement, quand les premiers symptômes de la crise apparaissent le malade a reçu la totalité de la dose d'arsenic, ou presque ; tandis que si l'injection a été poussée très lentement (au moins cinq minutes pour faire passer 10 cc), on peut surveiller le malade et arrêter l'injection si, dans les premières minutes des accidents apparaissent.

Influence de la dose :

L'intensité des accidents est fonction de la quantité d'arsénobenzol injectée. Toutefois, il n'est pas rare d'observer des poussées congestives, même avec des doses faibles, au cours d'une nouvelle série de piqûres, après un repos d'un mois par exemple, succédant à une première série d'injections à doses progressivement croissantes, parfaitement tolérées.

Il y a là un phénomène anaphylactique sur lequel nous reviendrons ultérieurement.

Influence de la dilution :

C'est en quelque sorte le corollaire des deux propositions précédentes.

La dilution des solutions arsénobenzoliques dans 100 cc de sérum physiologique, par exemple, semble éviter, dans une certaine mesure, les accidents vasomoteurs. Il existe quelques variantes à ce procédé : aspiration de sang dans la seringue contenant le sel arsénical, suivie d'injection dans la veine ; ou garrot serré sur le bras du malade pendant que l'on pousse l'injection, et que l'on relâche progressivement, ce qui libère peu à peu dans la circulation, l'arsénobenzol dilué dans le sang veineux du membre comprimé.

Influence du vieillissement :

Le 914 est une poudre jaune, extrêmement instable, très oxydable et on ne peut le conserver que dans une atmosphère d'azote ou en ampoules dans lesquelles on a fait le vide.

L'oxydation augmente dans des proportions considérables la toxicité du produit et on ne doit jamais l'injecter s'il est légèrement oxydé.

Le néosalvarsan vieilli, altéré, prend une teinte rougâtre et subit des modifications chimiques, donnant des produits d'altération très toxiques, producteurs de crises nitritoïdes.

C'est pourquoi toute ampoule suspecte devra être systématiquement rejetée.

Influence de la répétition des doses :

Les crises nitritoïdes s'observent généralement vers la troisième ou quatrième injection d'arsénobenzol ; toutes choses égales d'ailleurs, la première piqure est bien tolérée, la deuxième, la troisième également et à la quatrième, sans que rien l'ait pu laisser prévoir, une crise nitritoïde grave éclate.

Il semble que l'organisme se sensibilise peu à peu au poison, et quand cette sensibilisation est maxima, surviennent les accidents d'intolérance.

Ces faits rappellent en tous points, les phénomènes d'anaphylaxie sérique et de sensibilisation anaphylactique.

Influence du sujet :

Il est des sujets *particulièrement sensibles*, totalement intolérants, chez qui la première injection, à dose très faible, d'arsénobenzol, déclanche des accidents dramatiques.

Chez d'autres, les premières piqures ne donnent aucune réaction et c'est brusquement, au cours de la

troisième ou quatrième injection que se manifeste une crise typique.

Ces sujets, *sensibilisables*, sont rendus intolérants par la répétition de doses progressivement croissantes.

Enfin, il est des malades, pour lesquels l'arsenic est parfaitement inoffensif et chez qui on n'observe *jamais* de crises congestives.

Influence des doses progressives sur la sensibilisation du sujet :

Il semble que les doses progressivement croissantes d'arsénobenzol sensibilisent le sujet, tout comme, expérimentalement, on provoque chez l'animal des accidents de choc anaphylactique par injections intraveineuses progressives et répétées de peptones par exemple.

M. Paul Chevallier a attiré l'attention sur ce fait, faisant remarquer qu'on observe beaucoup moins d'accidents vaso-dilatateurs si, au lieu de la méthode classique, à doses progressivement croissantes, on pratique les injections d'arsénobenzol selon la méthode de Pollitzer (chaque jour 0 gr. 90 pendant trois jours consécutifs).

HYPOTHÈSES PATHOGÉNIQUES

De nombreux auteurs sont d'accord avec M. Milian pour voir dans la crise nitritoïde un dérèglement subit de l'équilibre vaso-moteur, une *inhibition du système sympathique*, dont les cellules subiraient, dans certaines conditions, une véritable intoxication arsénobenzolique.

Cette inhibition sympathique s'accompagnerait d'une suppression brusque de la sécrétion adrénalinique, d'où crise vaso-congestive.

M. Ravaut et ses collaborateurs ont rapproché la crise nitritoïde du *choc anaphylactique*, se basant sur la similitude entre l'anaphylaxie expérimentale et l'hyper-sensibilité provoquée chez les malades qui reçoivent des doses progressives d'arsenic.

D'ailleurs la crise sanguine (chute de la pression artérielle, leucopénie avec inversion de la formule leucocytaire, raréfaction des hémato blastes circulants, troubles intenses de la coagulabilité sanguine, variations brusques de l'indice réfractométrique du sérum), se montre très nette dans les deux cas.

L'anaphylaxie est un fait, mais non une explication ; en l'admettant on déplace le problème et pour l'expliquer, ce sont les causes mêmes du choc anaphylactique qu'il faudrait mettre en évidence.

Un certain nombre d'auteurs, comme M. A. Lumière, font jouer un rôle primordial, dans la genèse des accidents, à des *embolies capillaires* dues à des précipités d'albumines.

Il s'en suivrait une irritation des terminaisons sympathiques périvasculaires et la crise serait déclanchée par ce mécanisme.

Ce ne sont là que des hypothèses et c'est à M. Paul Chevallier que revient le mérite d'avoir attiré l'attention sur un certain nombre de faits nouveaux et en particulier sur un phénomène fondamental au cours de la crise nitritoïde, la destruction leucocytaire aiguë.

LES FAITS NOUVEAUX ET LES CONSÉQUENCES QUI EN DÉCOULENT

M. Paul Chevallier a montré que la crise nitritoïde était marquée dès son début par :

Des phénomènes de destruction leucocytaire aiguë :

Le phénomène essentiel de la crise est une destruction d'éléments cellulaires.

On s'en rend compte, très facilement, en examinant le sang sans perdre de temps.

Quels sont les éléments les plus touchés ?

Suivant les prédispositions du malade, tel ou tel élément peut être plus ou moins touché. La série rouge est d'habitude peu atteinte, encore que la présence de globules rouges nucléés à noyau pycnotique atteste la participation des organes hématopoïétiques.

Les plaquettes peuvent être lésées ainsi que les capillaires (crise nitritoïde suivie de purpura aigu).

L'altération constante et constamment intense est celle des globules blancs. Parmi les globules blancs, les plus évolués, les plus actifs, et partant, les plus fragiles, les *polynucléaires neutrophiles* sont de beaucoup les plus lésés. Sur lames recueillies *immédiatement* et *dans les deux heures qui suivent*, on voit toutes les formes de dégénérescence du protoplasma, des granulations et du noyau. Le choc reproduit *in vivo* tous les aspects anormaux que l'on peut observer *in vitro* en conservant des leucocytes dans un milieu imparfait.

Les globules altérés se dissolvent et se fragmentent. Les figures curieuses sont innombrables et certaines pourraient être confondues avec des lymphocytes par un observateur non averti.

Les granulocytes éosinophiles et basophiles sont à peine touchés.

Alors même que cette leucolyse est encore visible dans le sang circulant, commence la réparation, leucocytose très forte et assez durable s'accompagnant de formes jeunes.

Les autres cellules de la série blanche, lymphocytes, monocytes, moyens et grands mononucléaires ne subis-

sent aucune altération et dès le début de la crise amorcent la leucocytose générale ultérieure.

Est-ce là le seul phénomène de destruction cellulaire ?

Il est probable que ces phénomènes de leucolyse, faciles à constater à l'examen microscopique ne sont que le témoin d'altérations organiques plus générales, de destructions cellulaires au niveau de tous les tissus et de tous les parenchymes.

Conséquences :

Ces faits permettent d'envisager la crise nitritoïde comme une intoxication lytique aiguë, surtout leucolytique, due à l'arsénobenzol.

Il est à remarquer que si la théorie de M. A. Lumière est exacte (si des floculats viennent plus ou moins obstruer ou, tout au moins, irriter les capillaires), si les précipités chimiques sont hypothétiques, les débris leucocytaires abondants sont une réalité facile à contrôler.

Mais il est également possible qu'il y ait lésion directe de la chaîne sympathique par le toxique et que les cellules nerveuses subissent des phénomènes de lyse intense, parallèles à la destruction leucocytaire aiguë qui n'en serait ainsi que le reflet.

Ayant envisagé la crise nitritoïde comme une intoxication leucolytique aiguë, il nous reste un mot à dire du mécanisme de cette intoxication.

Elle semble due à la dislocation immédiate de la molécule arsénobenzol par des produits du type anticorps, circulant dans le sang. Il n'est pas douteux qu'il y a là un facteur individuel (milieu chimique), qui joue un rôle capital.

Cette destruction du produit donne naissance à des corps très toxiques qui se fixent sur certaines albumines, particulièrement sensibles, donnant lieu dans certaines conditions (effet thérapeutique), à des phénomènes de

leucocytose modérée, et dans d'autres circonstances (effet toxique), à une leucolyse intense et immédiate à laquelle succèdent, dans les heures suivantes, des phénomènes de régénération.

Si différents qu'ils puissent sembler, par leurs manifestations et leurs conséquences, l'effet thérapeutique et l'effet toxique sont de même nature et, de l'effet toxique, les phénomènes fluxionnaires et inflammatoires, les destructions et les renaissances, s'enchaînent et se pénètrent.

MISE EN ÉVIDENCE D'UNE DESTRUCTION LEUCOCYTAIRE AIGÜE AU COURS D'UNE CRISE NITRITOÏDE POST-ARSÉNOBENZOLIQUE

OBSERVATION I. — Madeleine Ga..., 20 ans, traitée au dispensaire du service du Professeur P. Chevallier, pour syphilis secondaire, avait bien supporté sa première série de novarsénobenzol. Le 7 novembre 1933 (BW + +).

On commence une deuxième série (0,15 le 7 novembre, 0,30 le 10 novembre, 0,45 le 13 novembre); les trois premières injections ne causent aucun malaise, la quatrième injection (0,60 le 17 novembre), provoque une crise nitritoïde :

Pendant l'opération, faite vers 11 heures 30, la malade éprouve une saveur âcre dans la bouche; l'injection terminée, c'est une sensation de constriction épigastrique et de malaise général intense avec vertiges et nausées violentes. La face est congestionnée, les paupières sont gonflées, larmoiement et bouffées de chaleur, toux sèche, quinteuse, le pouls très petit paraît irrégulier; ces phénomènes ont duré quelques minutes, on

fait une injection sous-cutanée d'un milligramme d'adrénaline, puis le visage devient très pâle, se couvre de sueurs ; les extrémités sont froides ; le pouls, ralenti, bat à 60 ; la température à 38° monte rapidement à 39°. Des algies apparaissent.

Les douleurs ont débuté cinq minutes environ après l'injection, leur caractère est difficile à définir : sensations de tiraillement, de lourdeur pénible, de gonflement, de déchirement, elles sont aiguës, intolérables, la malade s'agite, crie, ne peut tenir ses jambes en place. Ces algies sont de siège imprécis, mal localisées, mal déterminées avec un caractère angoissant, elles sont diffuses, la malade se plaint de ses lombes, de ses jambes, de ses genoux, de ses coudes, de ses épaules ; elle a la sensation d'un poids douloureux sur la poitrine, aucun symptôme décelable ne vient objectiver la douleur accusée par la malade : la palpation des masses musculaires, la pression des gros vaisseaux, la mobilisation des articulations ne modifient pas la douleur ; les applications de compresses chaudes ne causent aucune accalmie ; ces algies sont paroxystiques et arrachent au moment des accès, des cris à la malade, elles persistent douze à dix-huit heures, empêchant tout sommeil.

Le lendemain, le visage est encore un peu congestionné, les yeux sont larmoyants, la température est à 37°4, le pouls à 84, les douleurs s'atténuent ; il y a des traces d'albumine dans les urines, la nuit est encore agitée (18 novembre 1933).

Le 19 novembre, l'amélioration est grande : faciès normal, température 37°5-37°8, aucune algie, bon pouls, sommeil bon.

Le 20 novembre, 37°, langue sale, pas d'appétit. La malade sort de l'hôpital. Elle est revue guérie les jours suivants. En résumé : crise nitritoïde typique avec algies musculaires intenses.

Les examens de sang, montrent :

Globules rouges. — Les globules rouges n'ont pas été examinés heure par heure, comme les globules blancs. En pleine crise, leur nombre est normal. Une heure et demie après l'injection, apparition de quelques globules rouges nucléés à noyau pycnotique ; cette anomalie persiste jusqu'à la sixième heure.

Globules blancs. — *Nombre :* Immédiatement leucopénie, bientôt suivie d'une leucocytose qui devient très forte et atteint son maximum (37.000), six heures environ après l'injection. Cette leucocytose persiste le second jour (24.000 et 32.000). Elle disparaît ensuite.

Lymphocytes. — Le jour de la crise nitritoïde, on voit d'abord les lymphocytes augmenter assez rapidement en une heure environ, dix minutes, en effet, après le début des phénomènes cliniques, on note 1.270 lymphocytes par millimètre cube avec 26 microlymphocytes ; une heure après, les lymphocytes atteignent le chiffre de 2.176, dont 512 altérés ; à partir de ce moment, pendant les heures qui suivent, le chiffre des lymphocytes reste semblable à lui-même (336, 438, 332, 455, 332).

Le lendemain, le chiffre est plus variable (1.071, 496, 447, 700, 790). Le 20 novembre, chiffre normal : 936. Le 24 novembre, chiffre bas encore : 306, de même que le 4 décembre : 666.

Monocytes. — Le premier jour, on voit d'abord les monocytes augmenter de nombre (2.106 dont 1.066 altérés, puis 2.448 dont 1.156 altérés), puis trois heures environ après le début des accidents, chute brusque du nombre des monocytes (448 dont 224 altérés), le chiffre remonte graduellement dans les heures qui suivent (1.314, 1.660, 4.810, 4.482) ; il se maintient un peu élevé les jours suivants (3.060, 2.480, 2.980).

Neutrophiles. — Ils ont été très touchés dans la crise ; au début, on assiste à une destruction des granulocytes neutrophiles ; ces éléments sont rares (32,5 p. 100 et

5.200 globules blancs) ; il y a un fort pourcentage de micropolynucléaires (7,5 p. 100) et de cellules altérées (20,5 p. 100) ; on note l'apparition de quelques cellules naines (4,5 p. 100), à noyau arrondi, à protoplasme dépourvu de granulations et qui sont des polynucléaires nains ayant pris une apparence plus ou moins vague de lymphocytes. Une heure après, augmentation marquée du nombre des polynucléaires neutrophiles, il persiste un fort pourcentage de micropolynucléaires (6 p. 100) de polynucléaires nains (6,5 p. 100) et de cellules altérées (36 p. 100).

Toutes ces modifications indiquent une dégénérescence et une fragmentation des neutrophiles. Dans les heures qui suivent, la polynucléose augmente ; les micropolynucléaires et les polynucléaires nains deviennent plus rares, puis disparaissent ; on ne les retrouve plus le lendemain de la crise. Lorsque la polynucléose est maxima, c'est-à-dire six heures environ après le début des accidents nitritoïdes, on note pour 37.000 leucocytes, 84,5 p. 100 de polynucléaires, dont 0,5 p. 100 micropolynucléaires, 1 p. 100 de polynucléaires nains et 34,5 p. 100 de cellules altérées.

La formule d'Arneth est déviée légèrement vers la droite dans les heures et les jours qui suivent la crise.

Les granulations neutrophiles sont, au moment de la crise, plus rares et légèrement plus grosses dans les cellules altérées ; elles sont fréquemment essaimées et s'échappent des limites protoplasmiques ; au maximum de la polynucléose, les granulations neutrophiles normales dans les cellules non altérées sont rares et parfois essaimées au niveau des cellules altérées. Le lendemain de la crise, malgré une polynucléose persistante, elles sont normales.

Eosinophiles. — Les granulocytes éosinophiles n'ont pas été modifiés le premier jour de la crise (0,5 p. 100 aux différents examens), ni les jours suivants.

Basophiles. — Des polynucléaires basophiles, le pourcentage est normal aux différents examens, sauf au premier (début de la crise) où il y en a 1 p. 100 avec 0,5 p. 100 de cellules altérées.

A plusieurs examens enfin, on trouve des myéloïdes neutrophiles dégénératifs en assez grande proportion (5 à 7 p. 100).

En résumé, le phénomène essentiel de la crise est immédiatement une leucolyse intense portant surtout sur les polynucléaires ; cette leucolyse est suivie d'une polynucléose intense mais passagère, l'apparition de polynucléaires nains est la conséquence de la leucolyse.

Les granulations neutrophiles subissent d'importantes modifications ; elles sont d'abord rares, légèrement plus grosses dans les cellules altérées, fréquemment essayées, puis deviennent légèrement toxiques.

OBSERVATION II. — Bo... (Paul), comptable, 32 ans, a contracté la syphilis en 1927 (chancre de la langue avec adénopathie sous-maxillaire). De 1927 à juin 1931, il est traité par le bismuth liposoluble, une série de dix piqûres tous les deux ou trois mois en moyenne. Les réactions sérologiques restent positives. A partir du 7 juin 1932, est entrepris un traitement par le sulfarsénol.

Du 7 juin au 13 juillet 1931, dix injections, dose totale 3 gr. 30 ; on n'a pas dépassé 0 gr. 60, le malade se plaignant de légers malaises pour cette dose. Du 26 août au 15 octobre, dose totale 5 gr. 07. Du 26 novembre 1931 au 21 janvier 1932, dose totale 5 gr. 04. Quatrième série commencée le 3 avril 1932, 0 gr. 12 ; 9 avril 1932, 0 gr. 18 ; 15 avril 1932, 0 gr. 24.

Cette injection déclanche une crise nitritoïde subite. A 10 heures du matin, à peine l'aiguille est-elle retirée de la veine, le malade tombe sans connaissance. La perte de connaissance est brève ; bientôt le malade revient à lui. La face, la partie supérieure du cou, sont rouges, intensément congestionnées. Les joues et les paupières

sont infiltrées d'œdème. Les yeux sont injectés. Un peu de mousse écume aux lèvres. Quelques instants plus tard, une dyspnée modérée s'installe ; des frissons violents secouent tout le corps avec claquements des dents.

La température est à 39° . Le pouls mou, petit, dépressible, à 120. Les frissons persistent pendant un quart d'heure environ. Le malaise général est toujours considérable. Une demi-heure après le début des accidents, émission de selles diarrhéiques, abondantes, liquides, jaunâtres.

A 11 heures, le malade se met à vomir, vomissements d'abord muqueux, puis muco-sanglants, enfin franchement sanglants, rouge noirâtre, qui se prolongent pendant vingt minutes, emplissant le quart d'une cuvette. Une rémission est alors notée. Puis l'hématémèse reprend. Elle persistera, avec des arrêts et des reprises, jusque vers 14 heures 30. Vers 12 heures 30, soit deux heures et demie après l'injection, apparaît une éruption purpurique généralisée. De très nombreuses pétéchies et petites taches, d'un rouge violacé très intense, sont disséminées sur les cuisses et les jambes, le dos de la verge, les membres supérieures, le visage. Au niveau de l'injection d'adrénaline qui a été faite dès le début de la crise, apparaît une cocarde ecchymotique de la taille d'une pièce de 5 francs, légèrement papuleuse.

Le lendemain 16 avril, l'état général est très amélioré. La température est à 37° , le pouls à 80. Le malade ne vomit plus de sang. Selles noirâtres. Emission d'urines sanglantes (contenant de l'hémoglobine). L'éruption cutanée persiste. Rate percutable sur trois travers de doigt. Cœur, foie, poumons, réflexes tendineux normaux. Pupilles myotiques réagissant très peu à la lumière.

Le 21 avril, le malade sort de l'hôpital. L'éruption a presque complètement disparu ; urines et selles normales. Nous l'avons revu depuis en parfaite santé.

Les examens de sang pratiqués dès le début de la crise

nitritoïde et répétés les jours suivants ont permis de constater que des hématies ont été peu touchées, mais que les autres éléments du sang ont subi de très grandes modifications.

Les *hématoblastes* ont diminué de nombre ; le minimum a été atteint le second jour ; puis la quantité s'est relevée vite. Ces éléments ont été plus atteints que ne semble le démontrer la numération à l'état frais ; sur lame ils avaient complètement disparu le premier jour et étaient très rares et très petits, le second ; ils présentaient donc une fragilité extrême ou des propriétés insolites.

La modification anatomique la plus remarquable a été celle des *leucocytes* : d'abord, il y eut une chute *immédiate*, importante, avec polynucléose relative : le nombre absolu des neutrophiles est presque normal, celui des mononucléaires est très diminué, tout en ayant conservé le rapport normal entre ces deux variétés. A quoi est due cette chute ? Il suffisait de regarder les lames pour éliminer toute autre hypothèse qu'une destruction.

Celle des mononucléaires était difficile à apprécier ; on notait seulement une insolite disparition des éléments à grains azurophiles.

La *destruction des neutrophiles* fut saisie *sur le vif*. La lame du premier jour était jonchée de polynucléaires présentant les signes les plus manifestes d'une dégénérescence.

Non seulement le cytoplasme était souvent sans consistance et vacuolaire, mais encore, il ne contenait, en général, que des granulations rares et peu colorables.

Presque tous les noyaux étaient disloqués, effilochés et faiblement colorés ; quelques-uns se montraient fortement pycnotiques.

Aucun myélocyte, mais une majorité d'éléments à noyau unique en croissant (métamyélocytes), ou en bâton plus ou moins irrégulier. Nous insistons d'autant plus sur ce fait, qu'une caryoclasie intense et évidente

des granulocytes est rarement constatée au lit du malade.

Ces stigmates histologiques, s'accompagneraient de troubles intenses de la crase sanguine : incoagulabilité du sang, irrétractilité du caillot, saignement intarissable.

Très vite, cesse le syndrome morbide. Dès le lendemain, les neutrophiles, par exemple, sont normaux et la coagulation redevient presque normale ; le saignement est encore intarissable .

Seule l'irrtractilité du caillot a persisté comme stigmate sanguin alors que le malade se sentait assez bien pour refuser de rester à l'hôpital.

CONCLUSIONS

1. La crise nitritoïde est un accident suraigu et immédiat de l'arsénobenzolthérapie.

2. Elle se présente comme une intoxication subite et intense (un choc toxique), et a dans ses conditions pathogéniques différents facteurs, dont les uns tiennent au produit (par exemple acidité, vieillissement, etc...), les autres au sujet (idiosyncrasie ou sensibilisation).

3. Elle n'est pas exclusivement, comme on l'a dit, une réaction nerveuse, ou humorale, ou neuro-humorale.

4. Le phénomène capital du début est une cytolyse, facile à mettre en évidence dans le sang, pour peu qu'on opère immédiatement. On constate alors une leucolyse aiguë intense, avec prédominance très nette de lyse des polynucléaires neutrophiles.

5. L'intoxication leucolytique aiguë permet de comprendre mieux les phénomènes cliniques de la crise.

Vu : le Président de la thèse,
GOUGEROT

Vu : le Doyen,
ROUSSY

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLÉTY

BIBLIOGRAPHIE

- Paul Chevallier, Z. Ely, M. Colin et A. Fichrer.* — Les destructions du sang au cours des chocs. A propos d'un nouveau cas de crise nitritoïde post-arsénobenzolique (Société française d'hématologie, mars 1934).
- Paul Chevallier, M. Colin, Jean Bernard et Z. Ely.* — Sur les formules sanguines des syndrômes hémorragiques toxiques.
A propos de six cas d'hémorragies post-arsénobenzoliques recueillis en un an (Société française d'hématologie, 6 juillet 1932).
- Derennes.* — Accidents consécutifs aux injections d'arsénobenzènes (Science médicale, 1926).
- Jean-Louis Dubois.* — Accidents des arsénobenzènes (La Science médicale pratique, 1933).
- E. Friedman et P. Chanvillon.* — Crise nitritoïde mortelle (Bulletin de la Société française de dermatologie et de syphiligraphie, 1935).
- Girard et Véraïn.* — Aleucie hémorragique mortelle consécutive à un traitement mixte, arsénico-bismuthique (Société de médecine de Nancy, novembre 1935).
- Joubert.* — Quelques accidents du traitement arsenical de la syphilis (Actualité médico-chirurgicale, 1936).
- Gastou.* — Rapport sur les arsénobenzènes (Bulletin de la Société de médecine de Paris, 1920).
- Gougerot, P. Blum, Degos et Drouet.* — Agranulocytose et herpès post-arsénobenzoliques (Bulletin de la Société française de dermatologie et de syphiligraphie, février 1936).
- Gougerot, Barthélémy et Uhry.* — Agranulocytose post-arsénobenzolique (Bulletin de la Société française de dermatologie et de syphiligraphie, juin 1929).
- Gougerot et Bertillon.* — Traitement des accidents précoces de l'arsenic par l'éosinate de césium (Bulletin de la Société française de dermatologie et de syphiligraphie, 1926).
- Gougerot.* — Pathogénie et traitement des accidents de l'arsénothérapie (Journal des praticiens, 1925).
- Polyintolérance aux antisiphilitiques (Paris-médical, 1926).

- G. Lévy.* — Anémie grave consécutive à des injections de novarsénobenzol. Traitement par des transfusions répétées; guérison (Bulletin de la Société française de dermatologie et de syphiligraphie, février 1926).
- Mélamet.* — Accidents des arsénobenzènes. Essai de pathogénie (Société de médecine de Paris, 1922).
- P. Merklen, L. Géry, L. Israël.* — Etude clinique et anatomique d'un cas d'leucie vraie. Discussion. Diagnostic (Presse médicale, octobre 1936).
- Milian.* — Les morts du 606 (Paris-médical, mars 1912).
- Les intolérants du 606 (Société de dermatologie, décembre 1912).
 - L'adrénaline, antagoniste du salvarsan (Société française de dermatologie et de syphiligraphie, novembre 1913).
 - Du rôle préventif et curateur de l'adrénaline (Société française de dermatologie et de syphiligraphie, 1914).
 - La crise nitritoïde (Annales des maladies vénériennes, janvier 1921).
- A. Sézary et G. Mauric.* — Crises vaso-motrices et œdémateuses récidivantes au cours des traitements arsénicaux (Bulletin de la Société française de dermatologie et de syphiligraphie, mai 1936).
- Ravaut.* — Les accidents produits par les arsénobenzènes (Annales de dermatologie et de syphiligraphie 1921).
- A. Sézary et A. Duruy.* — Crise nitritoïde et purpura post-arsénobenzolique (Bulletin de la Société française de dermatologie et de syphiligraphie, 1933).
- Siccard et Bloch.* — Arsénobenzol et hématopoïèse Société de biologie de Paris, décembre 1910).
- Fzanck.* — Un cas de crise nitritoïde grave (Bulletin de la Société française de dermatologie et de syphiligraphie, 1919).
- Max-Vauthey.* — Quelques considérations sur l'étiologie et la pathogénie des accidents sanguins des arsénobenzènes (Monde médical, août 1929).
- Accidents des arsénicaux et anaphylaxie. Rôle du foie (Pratique médicale française, novembre 1927).

